




Process for the production of hydrogels in the form of spherically shaped beads with larger diameters

Patent number: EP0000507
Publication date: 1979-02-07
Inventor: MULLER KARL FRIEDRICH; HEIBER SONIA
JAWORIW; PLANKL WALTER LAWRENCE
Applicant: CIBA GEIGY AG (CH)
Classification:
- **International:** C08F220/28; A61K9/00; C08F291/00
- **European:** C08F220/28; C08F290/06; C08F291/00
Application number: EP19780100375 19780712
Priority number(s): US19770817404 19770720

Also published as:

 EP0000507 (A1)
 JP54040891 (A)
 ES471862 (A)

Cited documents:

 FR2276063
 US2801992

[Report a data error here](#)

Abstract of EP0000507

1. A process for producing essentially uniform spherical beads of up to 5 mm diameter of a cross-linked, waterinsoluble hydrogel by suspension polymerisation of (A) 95-30% by weight, relative to the hydrogel, of at least one watersoluble, monoolefinic monomer, which can be replaced to the extent of up to 70% by weight, relative to the total amount of the monomer, by at least one water-insoluble monomeric compound, the hydrogel containing at most 60% by weight of the water-insoluble monomeric compound, and at least 5% by weight of the total monomer consisting of a hydroxyl-substituted, hydrophilic vinyl monomer, with (B) 5 to 70% by weight, relative to the hydrogel, of a terminal diolefinic, crosslinking compound having a molecular weight of 400-8000, in the presence of a polymerisation catalyst in a concentrated, aqueous inorganic salt solution, and of a dispersing agent, and also by treatment of the hydrogel with an acid, characterised in that there is used, as dispersing agent, 0.01-5% by weight, based on the hydrogel, of at least one water-insoluble, gelatinous, water-binding, inorganic metal hydroxide or metal hydroxide salt in the absence of excess alkali or free hydroxyl ions.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 000 507
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 78100375.1

(51) Int. Cl.²: C 08 F 220/28, C 08 F 291/00,
A 61 K 9/00

(22) Anmeldetag: 12.07.78

(30) Priorität: 20.07.77 US 817404

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.02.79 Bulletin 79/3

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB NL SE

(71) Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Patentabteilung Postfach
CH-4002 Basel. (CH)

(72) Erfinder: Müller, Karl Friedrich
119 West 77th Street New York
New York 10024. (US)

(72) Erfinder: Heiber, Sonia Jaworiv
242-03 Hillside Avenue Bellerose
New York 11426. (US)

(72) Erfinder: Plankl, Walter Lawrence
2647 Loretta Street Yorktown Heights
New York 10598. (US)

(74) Vertreter: Zumstein sen., Fritz, Dr. et al
Bräuhäusstrasse 4
D-8000 München 2. (DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von Hydrogelen in Form kugelförmiger Perlen grösseren Durchmessers.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung einheitlicher, kugelförmiger Perlen mit einem Durchmesser bis zu 5 mm, welche aus einem vernetzten, wasserunlöslichen Hydrogel bestehen. Hydrogele dieser Art werden mittels suspendierter Polymerisation in konzentrierten Lösungen eines Salzes, in denen monoolefinische Monomere und endständig diolefinische Macromere enthalten sind, in Gegenwart eines wasserunlöslichen, gallertartigen, stark wasserbindenden anorganischen Metallhydroxids als Suspensionsmittel in Abwesenheit von überschüssigem Alkali hergestellt. Hydrogele dieser Art können in vielfacher Weise für pharmazeutische und industrielle Zwecke verwendet werden.

EP 0 000 507 A1

4-11255/GC 821/+

Verfahren zur Herstellung von Hydrogelen in Form kugelförmiger Perlen grösseren Durchmessers.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren für die Herstellung einheitlicher, kugelförmiger Perlen mit einem Durchmesser bis zu 5 mm, welche aus einem vernetzten, wasserunlöslichen Hydrogel bestehen. Hydrogele dieser Art werden mittels suspendierter Polymerisation in konzentrierter wässriger Lösung eines Salzes, in der 95-30 Gewichts-% eines monoolefinischen Monomeren (A), das mindestens aus 5% eines durch Hydroxy substituierten hydrophilen Vinylmonomeren besteht und 5-70 Gewichts-% eines endständigen di-olefinischen Macromeren (B) als Vernetzungsmittel enthalten sind, in Gegenwart eines wasserunlöslichen gallertartigen, stark wasserbindenden anorganischen Metallhydroxids als suspendierendes Mittel in der Abwesenheit von überschüssigem Alkali hergestellt. Hydrogele dieser Art können in vielfacher Weise für pharmazeutische und industrielle Zwecke verwendet werden. Die kugelförmigen Perlen weisen einen Quellungsgrad in Wasser von 5-200% auf.

Hydrogele werden seit dem Jahre 1956 (U.S. Patent 2,976,576) beschrieben, und seit dieser Zeit ist eine grosse Anzahl von Patenten veröffentlicht worden, die

die Herstellung und Verwendung von Hydrogelen, welche vorwiegend auf 2-Hydroxyäthylmethacrylaten und im geringeren Umfang auf N-Vinylpyrrolidonen basieren. Bezeichnenderweise sind diese Hydrogele vernetzte, in Wasser aufquellende Polymere, welche durch Copolymerisation von 2-Hydroxyäthylmethacrylaten mit einer geringen Menge an Aethylen- oder Butylendimethacrylaten hergestellt werden. Diese erwähnten Verbindungen werden als Polymere, inerte Träger für aktive Substanzen verwendet, welche langsam und kontrollierbar freigegeben werden von diesen Trägerstoffen. Solche Substanzen können Arzneimittel (U.S. Patente Nos. 3,574,826; 3,577,512; 3,551,556; 3,520,949; 3,576,760; 3,641,237; 3,660,563); Agrarchemikalien (U.S. Patent No. 3,576,760) oder Aromastoffe (U.S. Patente Nos. 3,567,118; 3,697,643) sein. Die Verwendung dieser Hydrogele zur Herstellung von Antibeschlagschichten in feuchter Umgebung, Körperimplantaten und Wundverbänden wurden in den U.S. Patenten Nos. 3,577,516; 3,695,921; 3,512,183 und 3,674,901 beschrieben. Auch die weit verbreiteten weichen Kontaktlinsen werden aus diesem Material gemäss U.S. Patenten Nos. 3,488,111 und 3,660,545 hergestellt.

Auf dem pharmazeutischen Sektor liegt das Hauptinteresse in der langsamen und kontrollierbaren Freigabe von Arzneimitteln. Arzneimittelhaltige Hydrogelpräparate sind in Form von Wundverbänden, subkutanen Implantaten und Vorrichtungen in der Mundschleimhaut, im Uterus und in Augeneinsätzen beschrieben worden und werden mit Hilfe komplizierter Herstellungsmethoden erhalten. Im Normalfall wird die monomere Lösung in eine geeignete Form gegossen und in Gegenwart eines Katalysators, der freie Radikale erzeugt, polymerisiert.

Die Verwendung von Arzneimittel-haltigen Hydrogel-

Granulaten in oraler Applikationsform ist bereits im U.S. Patent No. 3,551,556 vorgeschlagen worden. In der Tat ist diese Anwendung in der Medizin einer der nützlichsten, da auf diese Weise die Abgabe des oral eingenommenen Arzneimittels ins Blut auf leicht reproduktionsfähige Weise über einen Zeitraum von mehreren Stunden ermöglicht wird. Diese Anwendung eliminiert die verschwenderischen und möglicherweise gefährlichen Konzentrationsspitzen im Blut und verlängert die Erhaltung eines bevorzugten und wirksamen Arzneimittelspiegels im Blut.

Für die Herstellung von Hydrogelgranulaten gibt es zwei Methoden.

1. Die eine Methode besteht in der Aufteilung in Würfeln und Granulaten einer Hydrogelfolie, die auf konventionelle Weise gegossen worden ist und in der Aussiebung nach brauchbaren Teilchengrößen. Diese Methode weist verschiedene Nachteile auf.

a) z.B. verkörpert diese Methode eine zeitverschwendende Massenpolymerisation grosser Mengen von Ausgangsmaterial in Form relativ dünner Folien und

b) die Endprodukte bestehen aus gezackten (oder mit Zacken versehenen), rauhen Teilchen mit grosser Oberfläche und scharfen Kanten, die nicht nur vom ästhetischen Standpunkt aus als anstössig zu bezeichnen sind, sondern auch als ungeeignet für die kontrollierte Freigabe von Arzneimitteln, da diese von einer gleichförmigen Diffusionsrate und hiermit auch von einer gleichförmigen Teilchengestaltung mit einer wohl-definierten Oberfläche und Volumen abhängt.

2. Die zweite Methode zur Herstellung von Hydrogelgranulaten, welche übrigens die weitaus überlegene Methode ist, erfolgt durch Polymerisation in Suspension. Die



Polymerisation in Suspension wird ausgeführt, indem man eine flüssige monomere Phase in einem nicht lösenden Mittel unter starkem Rühren (nicht mischbar) und mit Hilfe eines Schutzkolloides als Stabilisator suspendiert und die erhaltene gerührte Suspension auf konventionelle Weise polymerisiert. Die Polymerisation wird durch Wärme induziert oder mit Hilfe von freien Radikalen katalytisch induziert. Diese Methode ergibt einheitlich geformte kugelförmige Perlen in einem einstufigen Verfahren und wird mehrheitlich bei der Herstellung von Polystyrolen, Polyvinylchloriden, Polyacrylaten und Polyvinylacetaten verwendet. Eine gute Zusammenfassung des gegenwärtigen Standes der Technik wird durch die von E. Farber verfasste Encyclopedie der Polymerwissenschaften und -technologie, Vol. 13, Seiten 552-571 (1970), Interscience, New York, wiedergegeben. Die relevanten Lehren sind an Hand von Referenzen aufgenommen worden. Im Falle von wasserlöslichen Monomeren, die für die Herstellung von Hydrogelen, wie z.B. 2-Hydroxyäthylmethacrylaten und N-Vinylpyrrolidon verwendet werden, benutzt man als nicht-lösliches Medium üblicherweise eine organische Flüssigkeit oder eine wässrige Salzlösung.

Im U.S. Patent No. 3,390,050 wird die Polymerisation in Suspension von wasserlöslichen Monomeren in Gegenwart grosser Mengen aktiver Wirkstoffe beschrieben. Dieses Verfahren ist jedoch ungeeignet für die Herstellung von Hydrogelerlen für oral zu verabreichende Arzneimittel, da es unmöglich ist, das erhaltene Polymere zu reinigen, ohne das Arzneimittel herauszulaugen.

Die meisten Referenzen einer Polymerisation in Suspension eines 2-Hydroxyäthylmethacrylates weisen auf



Silikonöl oder auf ein organisches Medium, wie z.B. Mineralöl oder Xylol als unlösliche (unmischbare) Phase (U.S. Patente Nos. 3,567,118; 3,574,826; 3,575,123; 3,577,518; 3,578,822; 3,583,957) hin. Diese Verfahren ergeben im allgemeinen Teilchen mit sehr irregulären, unvollendeten porösen Oberflächen, die ungeeignet sind für eine Verwendung, in der die Diffusion als Arbeitsmechanismus eher eine Rolle spielt als die Adsorption und Desorption. Neben diesen Faktoren würde auch die Aufarbeitung des Polymeren im technischen Massstab ein Problem erbringen.

Die Polymerisation von 2-Hydroxyäthylmethacrylat (HEMA) in Suspension in Gegenwart von 0.5-2% an kurzketigen Vernetzungsmitteln (eine Verbindung, die gewöhnlicherweise "Hydron" genannt wird), wobei eine wässrige Salzlösung als Medium benutzt wird, wurde im U.S. Patent No. 3,689,634 beschrieben, wobei jedoch ein Suspensionsmittel nicht unbedingt als notwendiger Bestandteil des Rezeptes angegeben wird. Es kann jedoch gezeigt werden, dass ohne solch ein Suspensionsmittel keine brauchbaren Teilchen oder Perlen erhalten werden, sondern nur grosse Zusammenballungen des Polymeren.

Es ist jedoch an Hand des Standes der Technik wohl bekannt, dass gewisse wasserlösliche Polymere, wie z.B. Polyvinylpyrrolidone und Hydroxyäthylzellulosen ausgezeichnete Suspensionsmittel für eine Polymerisation in Suspension sind. Es ist auch bekannt, dass gewisse schwer lösliche, anorganische Verbindungen, wie z.B. Calciumsulfat, Bariumsulfat, Calciumphosphat, Magnesiumphosphat, Calciumcarbonat und Magnesiumhydroxid auch verwendet werden können.

Die Verwendung von Magnesiumhydroxid als Suspensionsstabilisatoren für die Polymerisation von Vinylmonomeren wird im U.S. Patent No. 2,801,912 beschrieben, jedoch mit dem ausdrücklichen Hinweis, dass ein Ueberschuss an Alkali- oder Hydroxylionen vorhanden sein muss. Magnesiumhydroxid in Abwesenheit von überschüssigen Hydroxylionen (Alkali) ist unwirksam als Suspensionsstabilisator.

Während der Ueberschuss von Alkali- und freien Hydroxylionen, hervorgerufen durch den Ueberschuss an Alkaliionen (hoher pH-Wert) bei einigen Suspensions-Polymerisations-Systemen keine schädlichen Nebenreaktionen hervorruft, so gibt es doch viele Vinylmonomere, wie z.B. Acrylsäureester, Vinylacetate und ähnliche, welche ungewollten durch Basen katalysierte Hydrolysen in solch einem System mit hohem pH-Wert unterworfen sind. Gewiss zieht man es vor, eine Polymerisation von solchen Vinylmonomeren, unter gegebenenfalls neutralen Bedingungen auszuführen und nicht unter den im U.S. Patent No. 2,801,992 angegebenen Bedingungen.

Man fand bei der Verwendung von wasserlöslichen Polymeren als Suspensionsmittel heraus, dass die Hydrogelgranulate von sehr unregelmässiger Form und einer sehr porösen Oberfläche waren.

Die auf diese Weise einheitlich geformten Perlen sind jedoch von einer so kleinen Grösse (beispielsweise <0,3 mm Durchmesser), dass sie keinen praktischen Wert für die langsame Freigabe von aktiven Mitteln aufweisen. Das Gleiche gilt für die anorganischen Suspensionsmittel, wobei jedoch noch zusätzlich eine Anhäufung erfolgt. Von allen anorganischen Verbindungen ergaben nur die unlöslichen gallertartigen Metallhydroxide gleichmässige Perlen.

Im Falle der Verwendung von Poly-(2-hydroxyäthylmethacrylat) oder auch Hydron erhält man Perlen von unbrauchbarer Grösse und uneinheitlicher Kugelform. Im Gegensatz zum vorher Erwähnten werden in Gegenwart von macromeren Vernetzungsmitteln, wie in dieser Erfindung beschrieben, reguläre, einheitliche kugelförmige Perlen von sanfter Oberfläche bis zu einer Grösse von 5 mm Durchmesser erhalten.

Im Verlaufe dieser Untersuchungen wurde unerwarteter Weise herausgefunden, dass die gleichzeitige Gegenwart von mindestens 5 Gewichtsprozenten von 2-Hydroxymethacrylat (HEMA) oder eines anderen Hydroxy-substituierten Vinylmonomeren und mindestens von 5 Gewichts-% eines diolefinischen macromeren Vernetzungsmittel im Polymerisationsgemisch und in Gegenwart von unlöslichem gallertartigem Metallhydroxid in Abwesenheit von überschüssigem Alkali oder freien Hydroxylionen im wässrigen Suspensionsmittel, die Herstellung von einheitlichen kugelförmigen Perlen bis zu einem Durchmesser von 5 mm erlaubt. Das Suspensionsmittel ist ein wässriges Salz, welches HEMA bis höchstens 10% löst. Die Teilchengrösse lässt sich auch leicht durch Rühren kontrollieren. Langsamere Rührgeschwindigkeiten ergeben grosse Perlen, höhere (grössere) Rührgeschwindigkeiten kleine Perlen.

Obwohl das vorliegende Verfahren durch sehr schnelles Rühren abgewandelt werden kann, wobei man kleine Perlen ($< 0,3$ mm) erhalten kann, ist kein anderes Verfahren bekannt, um einheitliche Perlen von über 0,3 mm Durchmesser zu erhalten als das erfindungsgemässe. Die bevorzugten Perlengrössen für eine kontrollierbare Abgabe oraler Medikamente liegen zwischen 0,6 mm und 1,5 mm. Einige Hydrogelzusammensetzungen dieser Erfindung sind

Gegenstand der noch hängigen U.S. Patentanmeldung Ser. No. 581,065.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Ausarbeitung eines verbesserten Verfahrens für die Herstellung einheitlicher, kugelförmiger Hydrogelerlen bis zu einer Grösse von 5 mm Durchmesser, welche eine Unzahl pharmazeutischer und industrieller Verwendung aufweisen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung einheitlicher, kugelförmiger Hydrogelerlen, die aus vernetzten Polymeren, welche durch Polymerisation in Suspensionen in einer wässrigen Salzlösung, die 95-30 Gewichts-% eines hydrophilen Monomeren (A), welches aus 5-100 % eines durch Hydroxy substituierten Vinylmonomeren besteht, und 5-70 Gewichts-% aus einem endständig substituierten diolefinischen quervernetzenden Macromeren (B) enthält und in Gegenwart eines Suspensionsmittels, wie z.B. den wasserunlöslichen, gallertartigen, stark wasserbindenden, anorganischen Metallhydroxiden und Metallhydroxysalzen in Abwesenheit von überschüssigem Alkali.

Das vorliegende Verfahren umfasst die kombinierte Anwendung von besonderen gallertartigen anorganischen Hydroxiden, von monomeren quervernetzenden Verbindungen und Hydroxy substituierten Monomeren, um einheitliche, kugelförmige Perlen bis zu 5 mm Durchmesser herzustellen. Jeder der drei erwähnten Bestandteile erwies sich in unerwarteter Weise als notwendig für die Herstellung von Perlen bis zu Grössen von 5 mm.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von im wesent-

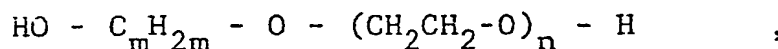
lichen einheitlichen, kugelförmigen Perlen bis zur Grösse von 5 mm Durchmesser, bestehend aus einem quervernetzten, wasserunlöslichen Hydrogel, welche durch Polymerisation in Suspension aus (A) 95-30 Gewichts-% des Hydrogels aus einem wasserlöslichen monoolefinischen Monomeren oder einem Gemisch dieser wasserlöslichen Monomeren, und aus 0-70 Gewichts-% bezogen auf die Totalmenge der Macromeren aus wasserunlöslichen monoolefinischen Monomeren oder einem Gemisch dieser wasserunlöslichen Monomeren, mit dem Vorbehalt, dass das endgültige Hydrogel nicht mehr als 60 Gewichts-% der wasserunlöslichen monomeren Verbindung enthält, mit (B) 5 bis 70 Gewichts-% des Hydrogels eines polyolefinischen quervernetzenden Mittels in Gegenwart eines Polymerisationsanregers in einer konzentrierten, wässrigen anorganischen Salzlösung, wobei die Verbesserung darin besteht, dass man die Polymerisation in Suspension mit einem monoolefinischen Monomeren, welches mindestens 5 Gewichts-% des Gesamtmonomers eines Hydroxy substituierten hydrophilen Vinylmonomeren enthält, wobei man als Vernetzungsmittel ein polyolefinisches Macromer mit einem Molekulargewicht von 400-8000 verwendet. Ferner verwendet man 0,01-5 Gewichts-%, basierend auf das Hydrogel, eines Suspensionsmittels, beispielsweise ein wasserunlösliches, gallertartiges, stark wasserbindendes, anorganisches Metallhydroxid und Metallhydroxysalz in Abwesenheit von überschüssigem Alkali und freien Hydroxylionen.

Der hydrophile Teil der Hydrogelverbindung wird durch Polymerisation eines wasserlöslichen monoolefinischen Monomeren oder eines Gemisches solcher Monomeren hergestellt, das zumindest 5 Gewichts-% eines Hydroxy substituierten Vinylmonomeren enthält und das 0-70 Gewichts-%, und vorzugsweise höchstens 50 Gewichts-% der

Gesamtmenge der Monomeren eines oder eines Gemisches dieses wasserunlöslichen Monomers enthält.

In diesem Verfahren verwendet man als wasserlösliche, durch Hydroxy substituierte Monomere, wasserlösliche Derivate der Acryl- und/oder Methacrylsäure, wie z.B. Hydroxyalkylester, worin der Alkylrest 2-4 C-Atome enthält, beispielsweise 2-Hydroxyäthyl, 3-Hydroxypropyl-, 2-Hydroxypropyl- oder 2,3-Dihydroxypropylester.

Eine andere Gruppe wasserlöslicher Hydroxy substituerter Ester der Acryl- oder Methacrylsäure sind die äthoxylierten und polyäthoxylierten Hydroxyalkylester, wie Ester von Alkoholen der Formel



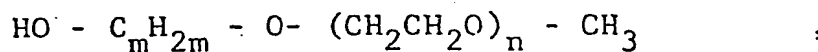
worin m 2 bis 5 und n 1 bis 20 bedeuten, oder Ester von analogen Alkoholen, in denen ein Teil der Äthylenoxid-Einheit durch Propylenoxid-Einheiten ersetzt ist. Ferner sind geeignete Ester beispielsweise die 3-(Dimethylamino)-2-hydroxypropylester.

Eine andere Klasse von geeigneten Derivaten solcher Säuren sind ihre wasserlöslichen Amide oder Imide, die durch niedrige Hydroxyalkylgruppen substituiert sind, worin ein niedriger Alkylrest 2-4 Kohlenstoffatome enthält, z.B. N-(Hydroxymethyl)-acrylamid und -methacrylamid, N-(3-Hydroxypropyl)-acrylamid, N-(2-Hydroxyäthyl)-methacrylamid und N-[1,1-Dimethyl-2-(hydroxymethyl)-3-oxabutyl]-acrylamid; wasserlösliche Hydrazinderivate, wie z.B. Trialkylaminomethacrylimide, z.B. Trimethylaminomethacrylimid und Dimethyl-(2-hydroxypropyl)-aminomethacrylimid und die entsprechenden Derivate der Acrylsäure.

Ferner sind auch wasserlösliche Monomere, die zur Polymerisation ein Comonomeres benötigen, geeignet, wie z.B. Hydroxyalkylester der Malein- und Fumarsäure, worin der Alkylrest 2-4 Kohlenstoffatome aufweist, wie z.B. Di-(2-hydroxyäthyl)-maleat und alkoxylierte Hydroxyalkylmaleate, Hydroxyalkylmonomaleate, wie z.B. 2-Hydroxyäthylmonomaleat und alkoxyliertes Hydroxyalkylmonomaleat mit Vinyläthern, Vinylestern, Styrol oder allgemein Monomere, die mit Maleaten oder Fumaraten leicht copolymerisieren; Hydroxyalkyl-vinyläther, wie z.B. 2-Hydroxyäthylvinyläther, 4-Hydroxybutylvinyläther mit Maleaten, Fumaraten oder allgemein alle Monomere, die leicht copolymerisieren mit Vinyläthern.

Besonders wertvoll als wasserlösliche Monomere sind Hydroxyalkyl-acrylate und -methacrylate, wie z.B. 2-Hydroxyäthylacrylat, 2-Hydroxyäthyl-methacrylat, 2-Hydroxypropyl-acrylat, 2-Hydroxypropyl-methacrylat, 2,3-Dihydroxypropyl-methacrylat. Am bevorzugtesten als Monomeres kann das 2-Hydroxyäthyl-methacrylat bezeichnet werden.

Wasserlösliche Comonomere, die keine Hydroxygruppen enthalten, sind Acryl- und Methacrylsäuren und Alkyläther von polyäthoxylierten Hydroxyalkylestern, wie Ester von Alkoholen der Formel



worin m 2 bis 5 und n 4 bis 20 bedeutet.

Geeignet sind Dialkylaminoalkylester und -amide, wie z.B. 2-(Dimethylamino)-äthylacrylat und -methacrylate, als auch die entsprechenden Amide.

Ferner kommen die durch niedrige Oxaalkyl- oder niedrige Dialkylaminoalkylgruppen substituierten Amide, wie z.B. das N-(1,1-Dimethyl-3-oxabutyl)-acrylamid; wasserlösliche Hydrazinderivate, wie z.B. Trialkylamino-methacrylimide, z.B. Trimethylamino-methacrylimide und die entsprechenden Derivate der Acrylsäure; monoolefinische Sulfonsäuren und ihre Salze, wie Natriumäthylen-sulfonat, Natriumstyrol-sulfonat und 2-Acrylamido-2-methylpropan-sulfonsäure; N-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-acrylamid und -methacrylamid, N-[3-(Dimethylamino)-2-hydroxypropyl]-methacrylamid in Frage.

Eine weitere Klasse von wasserlöslichen Monomeren sind mono-olefinische Derivate von monocyclischen, heterocyclischen, stickstoffhaltigen Monomeren, wie z.B. N-Vinylpyrrol, N-Vinyl-succinimid, N-Vinyl-2-pyrrolidon, 1-Vinylimidazol, 1-Vinyl-indol, 2-Vinyl-imidazol, 4(5)-Vinylimidazol, 2-Vinyl-1-methylimidazol, 5-Vinyl-pyrazolin, 3-Methyl-5-isopropenyl-pyrazol, 5-Methylenhydantoin, 3-Vinyl-2-oxazolidon, 3-Methacrylyl-2-oxazolidon, 3-Methacrylyl-5-methyl-2-oxazolidon, 2- und 4-Vinylpyridin, 5-Vinyl-2-methylpyridin, 2-Vinyl-pyridin-1-oxid, 3-Isopropenylpyridin, 2- und 4-Vinyl-piperidin, 2- und 4-Vinylchinolin, 2,4-Dimethyl-6-vinyl-s-triazin, 4-Acryl-morpholin. Besonders hervorzuheben ist das N-Vinyl-2-pyrrolidon.

Bevorzugt unter diesen genannten Monomeren, die in einem Umfang von 0-15 Gewichts-% der totalen Monomeren benutzt werden können, sind: die Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Vinyl-pyridin, 4-Vinyl-pyridin, 2-(Dimethylamino)-äthyl-methacrylat, N-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-methacrylat, N-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-methacrylamid und Natriumstyrol-sulfonat.

Besonders wertvoll als wasserlösliche Monomere sind 2-Hydroxyäthylacrylat, 2-Hydroxyäthylmethacrylat, 2-Hydroxypropylacrylat, 2-Hydroxypropylmethacrylat, 3-Hydroxypropylacrylat, 3-Hydroxypropylmethacrylat, 2,3-Dihydroxypropylacrylat, 2,3-Dihydroxypropylmethacrylat, N-Vinyl-2-pyrrolidon und N-Methylolacrylamid.

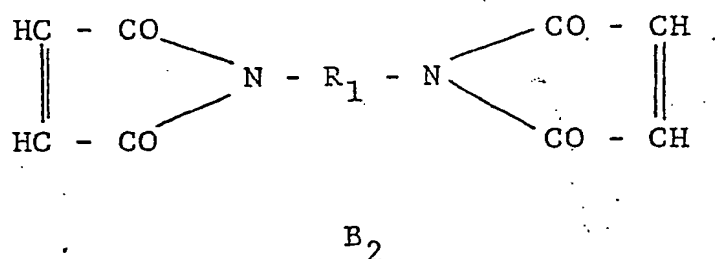
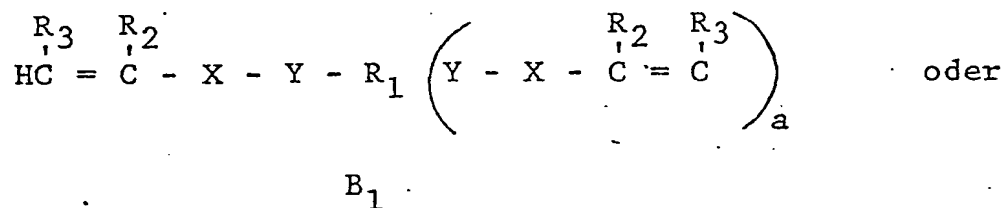
Es ist bekannt, wenn man N-Vinyl-2-pyrrolidon oder irgendein anderes wasserlösliches Monomere ohne Hydroxygruppe verwendet, dass ein zweites Monomere mit einer Hydroxygruppe in Begleitung beim vorliegenden Verfahren verwendet werden muss.

Geeignete hydrophobe Comonomere, welche in das Reaktionsgemisch eingebaut werden können, sind z.B. wasserunlösliche olefinische Monomere, wie Alkylacrylate oder -methacrylate, in welchen Alkyl 1 bis 18 C-Atome aufweist, z.B. Methyl- und Äthylmethacrylat oder -acrylat; von Alkancarbonsäuren mit 1-5 C-Atomen abgeleitete Vinylester, z.B. Vinylazetat, Vinylpropionat oder Vinylbenzoat; Acrylnitril, Styrol und Vinylalkyläther, in denen die Alkylgruppe der Ätherkette 1-5 C-Atome aufweist, z.B. (Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- oder Amyl)-vinyläther.

Bevorzugte Verbindungen sind Alkylacrylate oder -methacrylate, in denen der Alkylrest 1 bis 18 C-Atome aufweist. Andere bevorzugte Verbindungen sind die Vinylalkyläther, in denen der Alkylrest 1 bis 5 C-Atome aufweist.

In den endständigen polyolefinischen, vernetzenden Macromeren (B) ist der olefinische Teil vorzugsweise ein Acylrest einer niederen α, β -mono-ungesättigten aliphati-

schen Monocarbon- oder Dicarbonsäure oder Vinyl-oxyreste. Diese Vinyl-Teile sind durch eine makromolekulare Kette mit wiederholten Ester-, Amid- oder Urethangruppen, insbesondere aber Aethergruppen vernetzt. Das Molekulargewicht der Kette kann von 400 bis ungefähr 8000, vorzugsweise zwischen 600 und 5000, und ganz besonders zwischen 1500 und 3000 variieren. Demgemäß entspricht der Bestandteil (B) den Formeln



worin a 1 oder 2 bedeutet und R_1 eine Polykondensatkette mit einem Molekulargewicht von ungefähr 200 bis 8000 bedeutet, die Kohlenwasserstoffreste enthält, die durch Aether-, Ester-, Amid-, Urethan- oder Harnstoffreste gebunden sind, R_2 ist Wasserstoff, Methyl oder $-\text{CH}_2\text{COOR}_4$, worin R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis zu 10 C-Atomen bedeutet, R_3 ist Wasserstoff oder $-\text{COOR}_4$ mit der Bedingung, dass mindestens einer der Reste R_2 oder R_3 Wasserstoff ist, X ist Oxo, $-\text{COO}-$ oder $-\text{CONR}_5-$, worin R_5 Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen ist und Y eine direkte Bindung oder den Rest $-\text{R}_6-\text{Z}_1-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_7-\text{NH}-\text{CO}-\text{Z}_2-$ bedeutet, worin R_6 an X gebunden ist und einen verzweigten oder geradket-

tigen Alkylenrest mit bis zu 7 C-Atomen bedeutet, Z_1 ist Oxo oder $-NR_5$, Z_2 ist Z_1 oder ein Schwefelatom und R_7 ist der zweiwertige Rest eines aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Diisocyanats mit der Bedingung, dass, wenn X Oxo bedeutet, Y keine direkte Bindung ist und R_2 und R_3 Wasserstoff bedeuten. Das Symbol a bedeutet vorzugsweise 1.

In den Verbindungen der Formeln B_1 und B_2 bedeutet R_1 insbesondere eine Polypropylenoxid- oder eine Polytetramethylenoxiddkette, oder eine Kette, die aus einem Polyäthylenoxid-polypropylenoxid Copolymerenblock besteht, aber es kann auch eine von Dicarbonsäuren, Diolen, Diaminen oder Diisocyanaten abgeleitete Kette bedeuten, die durch bekannte Polykondensationsverfahren erhalten werden. R_1 kann auch eine ein Polysiloxan enthaltende Kette bedeuten. Die endständigen Reste der Verbindung der Formel B_1 entsprechen den Definitionen von R_2 und R_3 , und, wenn X $-COO-$ oder $-CONR_5-$ bedeutet, leitet sich der Acylrest ab von der Acryl- oder Methacrylsäure oder den Monoacylresten von der Malein-, Fumar- oder Itaconsäure, oder von Monoalkylestern dieser Säuren mit gerad- oder verzweigt-kettigen Alkanolen mit 1 bis 10 C-Atomen, wie z.B. Methanol, Aethanol, Propanol, Butanol, Diisobutylalkohol oder Decanol, oder, wenn X Sauerstoff bedeutet, mit dem Vinyloxyrest von Vinyläthern. Verbindungen der Formel B_1 , worin Y eine direkte Bindung ist, sind Diester von makromolekularen Diolen, worin zwei Hydroxygruppen an die Polykondensatkette R_1 in gegenüberliegend endständigen oder nahezu endständigen Stellungen gebunden sind, mit α , β -ungesättigten Säuren. Solche Diester können aus den genannten makromolekularen Diolen durch bekannte Acylierungsverfahren hergestellt werden, indem reaktionsfähige funktionelle Derivate von geeigneten Säuren, z.B. Acryl- oder Methacrylsäurechlorid, oder von Monoalkylestern von

Malein-, Fumar- oder Itaconsäure verwendet werden. Verbindungen der Formel B_1 mit der Amidgruppe X sind Diamide, welche aus makromolekularen Diaminen durch bekannte Acylierungsverfahren erhalten werden, z.B. durch Verwendung der oben genannten Säurechloride oder -anhydride. Die makromolekularen Diamine werden z.B. hergestellt aus den entsprechenden makromolekularen Diolen mit der doppelt molaren Menge an Alkylenimin, wie z.B. Propylenimin. Die makromolekularen Bis-maleinamidsäuren werden erhalten gemäss der beschriebenen Reaktion durch Verwendung von Maleinsäureanhydrid als Acylierungsmittel für makromolekulare Diamine unter Erwärmen oder Umsetzung mit Entwässerungsmitteln zur Herstellung von makromolekularen Bis-maleinimidoverbindungen der Formel B_2 . In diesen Verbindungen kann R_1 z.B. eine der makromolekularen Polykondensatketten sein, die als Bestandteile der Verbindungen gemäss Formel B_1 genannt werden.

Nach der Definition von Formel B_1 kann Y ferner einen zweiwertigen Rest $-R_6-Z_1-CONH-R_7-NH-CO-Z_1$ bedeuten. Darin ist R_6 z.B. Methylen, Propylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Neopentylen (2,2-Dimethyltrimethylen), 2-Hydroxytrimethylen, 1,1-Dimethyl-2-(1-oxo-äthyl)-trimethylen oder 1-(Dimethylenaminomethyl)-äthylen und insbesondere Äthylen. Der zweiwertige Rest R_7 leitet sich von einem organischen Diisocyanat ab und ist ein aliphatischer Rest wie Alkylen, z.B. Äthylen, Tetramethylen, Hexamethylen, 2,2,4-Trimethylhexamethylen, 2,4,4-Trimethylhexamethylen, Fumaroyldiäthylen oder 1-Carboxypentamethylen; ein cycloaliphatischer Rest, z.B. 1,4-Cyclohexylen oder 2-Methyl-1,4-cyclohexylen; ein aromatischer Rest, wie m-Phenylen, p-Phenylen, 2-Methyl-m-phenylen, 1,2-, 1,3-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- und 2,7-Naphthylen, 4-Chlor-1,2- und 4-Chlor-1,8-naphthylen, 1-Methyl-2,4-

1-Methyl-2,7-, 4-Methyl-1,2-, 6-Methyl-1,3- und 7-Methyl-1,3-naphthylen, 1,8-Dinitro-2,7-naphthylen, 4,4'-Diphenylen, 3,3'-Dichlor-4,4'-diphenylen, 3,3'-Dimethoxy-4,4'-diphenylen, 2,2'-Dimethyl- und 3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenylen, 2,2'-Dichlor-5,5'-dimethoxy-4,4'-diphenylen, Methylen-di-p-phenylen, Methylen-bis-(3-chlorphenylen), Aethylendi-p-phenylen oder Hydroxydi-phenylen.

Wenn im Formelteil B_1 das Symbol Y keine direkte Bindung ist, muss R_6 immer mit X verbunden sein.

Es sind deshalb Verbindungen der Formel B_1 , in denen Y den genannten zweiwertigen Rest bedeutet, Bis-vinyläther, wenn X Sauerstoff bedeutet, oder Bis-acrylate, Bis-methacrylate, Bis-maleate, Bis-fumarate und Bis-itaconate, wenn X -COO- oder -CONR₅ ist.

R_1 wird insbesondere von macromeren Diolen und Diaminen mit einem Molekulargewicht von 200-8000 abgeleitet.

Geeignete macromere Diole sind Polyäthylenoxid-diole eines Molekulargewichtes 500-3000, Polypropylenoxid-diole von einem Molekulargewicht von 500-3000, Poly-n-butylenoxiddiole von einem Molekulargewicht von 500-3000, Poly-(blockäthylenoxid-co-propylenoxid)diole von einem Molekulargewicht von 500-3000, worin die Prozentangabe von Aethylenoxideinheiten zwischen 10 und 90% variieren kann, oder Polyesterdiole von einem Molekulargewicht von 500-3000, welche nach bekannten Methoden der Polykondensation aus Diolen und Dicarbonsäure, wie z.B. aus Propylenglykol, Aethylenglykol, Butandiol oder 3-Thiapentandiol und Adipinsäure, Terephthalsäure, Phthalsäure oder Maleinsäure erhalten werden, welche auch macromere Diole

der oben genannten Polyäthertypen enthalten können.

Allgemeiner gesagt, irgendein Diol des Molekulargewichtes 500-3000, das auf dem Wege der Polykondensation von Diolen, Diaminen, Diisocyanaten oder Dicarbonsäuren erhalten werden kann und Ester-, Harnstoff-, Urethan- oder Amidgruppen als Verknüpfungsglieder enthalten, ist für diesen Zweck geeignet.

In gleicher Weise geeignet sind Diamine mit einem Molekulargewicht von 500-4000, insbesondere die Bis-aminopropyläther der oben genannten Diole, wie z.B. die Bis-3-aminopropyläther des Polyäthylenoxids und Polypropylenoxid-diols.

Eine bevorzugte Ausführungsform des vorliegenden Verfahrens besteht in der Verwendung eines Macromeren (B), in welchem R_1 eine Polyäthylenoxid-, Polypropylenoxid- oder Polytetramethylenoxidkette mit einem Molekulargewicht von 600-4000 bedeutet.

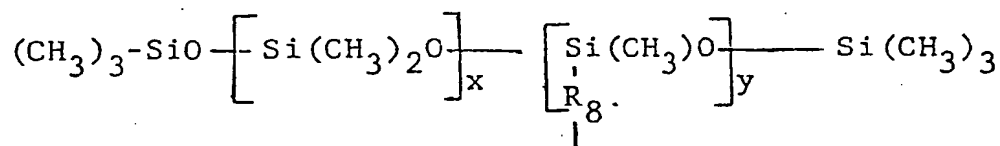
Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des vorliegenden Verfahrens besteht in der Verwendung eines Macromeren (B), in welchem R_1 eine Kette bedeutet, die man durch Kondensation einer aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Dicarbonsäure oder eines entsprechenden Diisocyanates mit einem aliphatischen Diol oder Diamin erhält.

Die bevorzugten Macromeren (B) bestehen aus Polyalkylenätherglykolen, insbesondere Polytetramethylenoxidglykolen von einem Molekulargewicht von etwa 600 bis ungefähr 4000, zuerst abgesättigt mit 2,4-Toluol-diisocyanat oder Isophoron-diisocyanat und mit 2 Mol eines Hydroxyalkylacrylates oder -methacrylates endabgesättigt, worin "Alkyl" einen Rest mit 2-4 C-Atomen bedeutet.

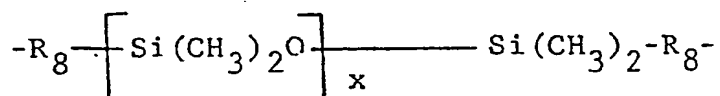
Besonders wertvoll ist der Macromere (B) aus Polytetramethylenoxidglykol vom Molekulargewicht von ungefähr 1500 bis 3000, wobei das Hydroxyalkylmethacrylat das

2-Hydroxyäthylmethacrylat bedeutet.

Andere bevorzugte Macromere (B_1) sind solche, in denen R_1 von einem Polysiloxan, welches Diole, Triole oder Dithiole enthält, abgeleitet wird und ein Molekulargewicht von 400-8000 besitzt. Diese mit Di- oder Polyfunktionen versehenen Polysiloxane können 2 verschiedene Strukturen aufweisen:



oder



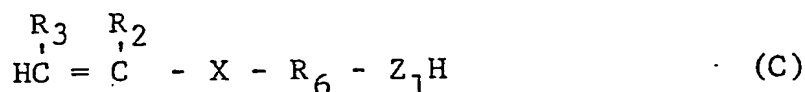
worin R_8 eine gerade oder verzweigte Alkylenkette mit 1-7 C-Atomen oder eine $-(CH_2\underset{\substack{| \\ R_9}}{CHO})_n$ -Gruppe, worin n 1

bis 20 ist, R_9 Wasserstoff oder Methyl ist, bedeutet, und X eine Zahl von 3 bis 120 und Y 2 oder 3 bedeuten.

Diese Polysiloxan Macromere werden bevorzugt mit Isophorondiisocyanat oder 2,4-Toluoldiisocyanat endabgesättigt und mit einem Ueberschuss 2-Hydroxyäthylmethacrylat, 2-Hydroxyäthylacrylat oder 2-Hydroxypropylacrylat umgesetzt.

Verbindungen der Formel B_1 , in der Y einen zweiwertigen Rest $-R_6Z_1CONHR_7-NH-CO-Z_2-$ bedeutet, werden in einer 2-stufigen Reaktion erhalten, wobei man zuerst macromolekulare Diole oder Diamine, z.B. Verbindungen, die 2 Hydroxy- oder Aminogruppen an der Polykondensatkette

haben, R_1 in gegenüberliegender End- oder fast in Endstellung, mit mindestens der zweifachen molaren Menge an aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Diisocyanaten, die zwei Isocyanatgruppen enthalten, die an den Rest R_7 gebunden sind, umgesetzt, und zweitens die so erhaltenen macromolekularen Diisocyanate mit einer Verbindung der Formel



worin R_2 , R_3 , X , R_6 und Z_1 die oben angegebenen Bedeutungen für B_1 haben.

Wenn X Sauerstoff bedeutet, dann bedeutet (C) einen Vinyläther, der ein aktives Wasserstoffatom enthält, wie z.B. einen Hydroxyalkylvinyläther oder einen Aminoalkylvinyläther. Wenn X die $-COO-$ oder $-CONR_5$ -Gruppe bedeutet, dann ist (C) ein Acrylat, Methacrylat, Maleat, Fumarat, Itaconat oder ein entsprechendes Amid, welche ein aktives Wasserstoffatom in der Alkylgruppe enthalten.

Die macromolekularen Dirole oder Diamine werden vorzugsweise in einem kleinen Ueberschuss verwendet. Beispielsweise beträgt das Verhältnis der Isocyanogruppen zu den Hydroxy- oder Aminogruppen in der ersten Stufe der Macromersynthese mindestens 1:1, vorzugsweise jedoch mindestens 1:1,05. Wenn die Verbindung der Formel (C), die in der zweiten Stufe der Macromersynthese verwendet wird, mit dem hydrophilen Monomer der Formel (A) identisch ist, so kann ein grosser Ueberschuss dieser Verbindung verwendet werden, so dass die entstehende Lösung des Macromeren B_1 gelöst oder dispergiert in Verbindung C auf direktem Wege für die Herstellung des endgültigen Hydrogels verwendet werden kann.

Die Synthese des Macromeren B wird in geeigneter Weise in einem Temperaturbereich zwischen ca. 20 und 100° C ausgeführt. Vorzugsweise wird die Temperatur im Bereich zwischen 30-60° C eingehalten. Die Umwandlung der Isocyanatgruppe wird durch Infrarot-Spektroskopie oder Titration verfolgt.

Bevorzugte Diisocyanate für die Herstellung von Macromeren sind das 2,4-Toluoldiisocyanat oder das Isophorondiisocyanat. Eine Polytetramethylenoxidgekettete, die endständig mit 2,4-Toluol-diisocyanat versehen ist, ist im Handel unter dem Namen "Adiprene" von DuPont zu erhalten. 2,4-Toluol-diisocyanat und Isophorondiisocyanat sind auch im Handel erhältlich.

Ein weiteres Verfahren für die Herstellung von Macromeren besteht darin, dass man mit einem endständigen Hydroxyl-versehenen Prepolymer, wie z.B. Polybutylen- oder Polypropylenoxid mit Acryloylchlorid, Methacryloylchlorid oder Maleinsäureanhydrid umsetzt, wobei ein Macromer gebildet wird ohne vernetzende Urethanbindungen, wie z.B. ein Macromer der Formel B_2 oder B_1 , worin Y eine direkte Bindung bedeutet.

In der folgenden Synthese wird das Macromere in Monomeren gelöst bzw. verdünnt mit Monomeren, um das endgültige polymerisierbare Gemisch herzustellen.

Dieses Monomeren-Macromeren-Gemisch kann zu 95-30 Gewichts-% aus monoolefinischen Vinylmonomeren bestehen, welches mindestens 5% eines wasserlöslichen, durch eine Hydroxygruppe substituiertes Vinylmonomere enthalten muss und weiterhin noch 0-20% eines wasserunlöslichen Vinylmonomeren enthalten kann. Vorzugsweise jedoch ent-

hält es 20-100% eines Hydroxy-substituierten Vinylmonomeren und 0-40% eines wasserunlöslichen Vinylmonomeren, insbesondere jedoch 40-100% eines Hydroxy-substituierten Vinylmonomeren und kein wasserunlösliches Monomer. B ist ein 5-70 Gewichts-% enthaltendes endständiges polyolefinisches Macromer als vernetzendes Mittel. Die Menge des Macromeren beträgt vorzugsweise 15-100%, wobei die Menge von 25-45% am meisten bevorzugt ist.

Das verbesserte Verfahren der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von einheitlichen, kugelförmigen Hydrogelperlen mit einem Durchmesser bis zu 5 mm mit Hilfe der Polymerisation in Suspension eines Monomeren (A)-Macromeren(B)-Gemisches wie oben beschrieben. Die Polymerisation in Suspension wird in einem Medium ausgeführt, das aus einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen anorganischen Salzes, in welchem ein wasserunlösliches, gallertartiges, stark wasserbindendes anorganisches Metallhydroxid oder Metallhydroxidsalz als Suspensionsmittel suspendiert ist, in Abwesenheit von überschüssigem Alkali oder freien Hydroxylionen, besteht.

Die freie Radikal-Polymerisation wird mittels eines Katalysators, der freie Peroxy- oder Alkylradikale in genügend hoher Konzentration erzeugen kann, eingeleitet, um die Polymerisation des angewendeten Vinylmonomeren bei der Synthesetemperatur herbeizuführen. Diese Katalysatoren sind vorzugsweise Peroxid- oder Azokatalysatoren, die eine Halbwertszeit von mindestens 20 Minuten bei der Polymerisationstemperatur aufweisen. Beispiele von geeigneten Katalysatoren sind Diisopropylperoxidcarbonate, tert.-Butylperoktoat, Benzoylperoxid, Decanoylperoxid, Lauroylperoxid, Bernsteinsäureperoxid, Methyl-äthylketonperoxid, tert.-Butylperoxyazetat, Propionylperoxid, 2,4-Dichlor-

benzoylperoxid, tert.-Butylperoxy-pivalat, Pelargonylperoxid, 2,5-Dimethyl-2,5-bis(2-äthylhexanoyl-peroxy)-hexan, p-Chlorbenzoylperoxid, tert.-Butylperoxybutyrat, tert.-Butylperoxymaleinsäure, tert.-Butyl-peroxyisopropylcarbonat, bis-(1-Hydroxy-cyclohexyl)-peroxid; die Azoverbindungen sind: 2,2'-Azo-bis-isobutyronitril, 2,2'-Azo-bis-(2,4-dimethylvaleronitril), 1,1'-Azo-bis-(cyclohexan-carbonitril), 2,2'-Azo-bis-(2,4-dimethyl-4-methoxy-valeronitril).

Die Menge des Katalysators variiert zwischen 0,01 - 1 Gewichts-% des Monomeren (A) und des Macromeren (B), vorzugsweise beträgt jedoch die Menge des Katalysators zwischen 0,03 - 0,3 Gewichts-%.

Die Polymerisation findet in Form von Monomeren-Macromeren-Tröpfchen statt, welche in wässriger Salzlösung unlöslich sind. Die Tröpfchen werden durch die Anwesenheit von Suspensionsmitteln, welche eine Koagulation verhindern, stabilisiert. Die Grösse der Tröpfchen und schlussendlich hiermit die Grösse der Hydrogelerlen wird durch die Rührgeschwindigkeit bestimmt. Schnelles Rühren führt im allgemeinen zu kleineren Perlen, während das langsame Rühren zu grösseren Perlen führt, die jedoch in Abwesenheit eines gallertartigen Metallhydroxides als Suspensionsmittel uneinheitlich und irregulär anfallen.

Das gallertartige Metallhydroxid oder Metallhydroxidsalz wird am Ende der Suspensionspolymerisation durch Zugabe einer Säure, beispielsweise von Salzsäure, aufgelöst. Die Hydrogelerlen werden durch Filtration isoliert.

Das Verfahren wird normalerweise in einem Reak-

tionsgefäss, welches mit Rückflusskühler, Stickstoffdurchfluss, Wärmeregulator und ausserst wichtig mit einem Rührer besonderer Gestaltung, der eine gute Vermischung bei niedriger Geschwindigkeit zulässt, versehen ist, durchgeführt. Vorzugsweise werden im Labor die ankerähnlichen Glasrührer, die mit einem Rührmotor verbunden sind, dessen Geschwindigkeit leicht regulierbar ist, verwendet. Für eine typische Synthese wird die wässrige Lösung des Salzes zuerst in das Reaktionsgefäss mit einem löslichen Magnesium- oder Aluminiumsalz vorgelegt. Die Lösung wird dann auf die Polymerisationstemperatur erhitzt und das gallertartige Metallhydroxid wird dann durch Zugabe einer berechneten Menge einer wässrigen Base ausgefällt. Nach diesem Schritt wird die Rührgeschwindigkeit, wenn notwendig gedrosselt, um Perlen gegebener Grösse zu erhalten. Niedrige Geschwindigkeiten führen zu grösseren Perlen und höhere Geschwindigkeiten zu kleineren Perlen. Das Monomeren-Macromeren-Gemisch, welches den Katalysator bereits gelöst enthält, wird nun zugefügt und die Umsetzung bei konstanter Temperatur und Rührgeschwindigkeiten mindestens 3 Stunden gehalten. Danach wird 1 Stunde bei 100° C unter Rückfluss erhitzt. Ein Stickstoffmantel (Stickstoffatmosphäre) wird die ganze Reaktionszeit beibehalten. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt und genügend organische Säure, beispielsweise Essigsäure oder Mineralsäure wird hinzugefügt, um das Metallhydroxid zu lösen. Die Perlen werden nun abfiltriert, vom oberflächlichen Salzwasser abgewaschen und dann im Wasser oder Alkoholen eingeweicht, um nicht-umgesetzte Monomere zu extrahieren. Nach dem Trocknen werden die Perlen gewogen, die Partikelgrösse und die Verteilung auf die einzelnen Partikelgrössen durch Screening festgestellt. Der Quellungsgrad (DS) wird anschliessend in verschiedenen Lösungsmitteln festgestellt. Viele

Schritte dieses sehr allgemeinen Verfahrens können abgeändert werden, um sie den spezifischen Anforderungen der Produkte anzupassen. Beispielsweise kann die Ausfällung des Suspensionsmittels nach Zugabe der Monomeren-Macromeren-Mischung vorgenommen werden und können beispielsweise Monomere während der Polymerisation fortlaufend zugegeben werden. Die verwendeten Monomeren können die gleichen während des ganzen Verfahrens sein, oder man wechselt sie aus, mit dem Ergebnis, dass Perlen heterogener Zusammensetzung erhalten werden.

Die nicht-lösende wässrige Phase für das erfindungsgemäße Verfahren ist eine wässrige Salzlösung. Theoretisch kann es jedes wasserlösliche anorganische Salz einer Konzentration von 5-25 Gewichts-% sein; in der Praxis verwendet man jedoch ein billiges, käufliches Chlorid oder Sulfat eines Alkali- oder Erdalkalimetalls, beispielsweise Natriumchlorid, Kaliumsulfat, Magnesiumchlorid und Magnesiumsulfat. Diese können einzeln oder auch als Gemisch in einer Konzentration, die an die Löslichkeitsgrenze in Wasser herankommt, verwendet werden. Als bevorzugtes Salz verwendet man Natriumchlorid oder Natriumsulfat in Konzentrationen, die zwischen 5 Gewichts-%, vorzugsweise jedoch zwischen 10 Gewichts-% und 15 Gewichts-% liegen. Als allgemeine Regel gilt, je höher die Salzkonzentration, umso niedriger ist die Menge von wasserlöslichen Monomeren, welche in der wässrigen Phase gelöst ist, und gleichzeitig umso einheitlicher ist die kugelförmige Hydrogelerle. Ganz besonders bevorzugt wird Natriumchlorid in einer Konzentration von 20 Gewichts-% in Wasser verwendet.

Das Verhältnis der wässrigen Phase zur Monomeren-Macromeren-Phase variiert volumenmäßig gesehen zwischen

2:1 und 15:1. Für ein Polymer mit hohem Quellungsgrad sollte das Verhältnis gross und mit weniger ausgeprägtem Quellungsgrad klein, vorzugsweise zwischen 2,5:1 bis 3:1 sein.

Der Kern des erfindungsgemässen Verfahrens liegt in einem äusserst wirksamen Suspensionssystem, welches aus einem wasserunlöslichen, gallertartigen, stark wasserbindenden anorganischen Metallhydroxid oder einem Metallhydroxidsalz in Abwesenheit eines Ueberschusses an Alkali oder freien Hydroxylionen, einem Macromeren (B) und einer geringen Menge (mindestens 5%) eines Hydroxysubstituierten Vinylmonomeren besteht. Als bevorzugtes Metallatom kommt ein solches mit stabilen Valenzen in Frage, so dass keine Oxydations/Reduktionsreaktionen stattfinden. Vorwiegend kommen hierfür Magnesium, Aluminium und Zirkonium in Frage.

Die als Suspensionsmittel verwendeten Metallhydroxide des vorliegenden Verfahrens werden hergestellt, indem man zu einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen Metallsalzes (Chlorid, Nitrat, Sulfat etc.) Alkali in der Menge hinzufügt, die jedoch die stöchiometrische Menge nicht übersteigt, die für die Bildung des Metallhydroxids oder eines Metallhydroxidsalzes, wo nicht alle Wertigkeiten des Metallions mit Hydroxylgruppen abgesättigt sind, notwendig ist. Ein solches Metallhydroxidsalz ist beispielsweise Aluminiumhydroxychlorid oder Magnesiumhydroxychlorid. Die exakte Struktur einer auf diese Weise hergestellten wasserunlöslichen gallertartigen Ausfällung kann nicht genau bestimmt werden, jedoch können Verbindungen dieser Art äusserst wirksam als Suspensionsstabilisatoren verwendet werden.

Es ist wichtig, dass das Metallhydroxid von stark wasserbindendem Charakter ist, wie es bei der Bildung eines voluminösen Gels angebracht ist. Kristalline, stark unlösliche Salze oder Oxide, die allgemein als Suspensionsmittel verwendet werden, beispielsweise bei der Produktion von Polystyrol- oder Polyvinylchlorid-Perlen, sind vollkommen ungeeignet bei der Herstellung von einheitlichen und grossen Perlen aus Polymeren, welche aus 2-Hydroxyäthylmethacrylat (HEMA) oder N-Vinyl-2-pyrrolidon hergestellt werden.

Es scheint die starke Ueberlappung der Wasserstoffbindung zwischen der Hydroxygruppe von HEMA, Wasser und der Hydroxylgruppe des Hydroxids für diesen stabilisierenden Effekt verantwortlich zu sein.

Die Wahl des Metallhydroxids wird lediglich danach entschieden, ob ein voluminöser, gallertartiger Niederschlag im wässrigen Medium ausfallen kann oder nicht. Beispielsweise sind die Metallhydroxide von Magnesium, Aluminium, Zirkonium, Eisen, Nickel, Chrom, Zink, Blei, Calcium, Kobalt, Kupfer, Zinn, Gallium, Mangan, Strontium, Barium, Uran, Titan, Lanthan, Thorium und Cer geeignet, um als Suspensionsmittel für das vorliegende Verfahren verwendet zu werden.

Die Hydroxide gewisser Uebergangsmetalle, wie z.B. Mangan, Eisen und Chrom sind ausgezeichnete Suspensionsmittel, sind jedoch nicht unbedingt die Hydroxide der Wahl, da sie mit der freien Radikalpolymerisation durch Elektronentransferreaktionen in Konflikt geraten könnten. Auch die Eigenfarbe behindert die Verwendung, da diese in den Hydrogelerlen unerwünscht ist.

Als bevorzugtes Suspensionsmittel gilt Magnesium- oder Aluminiumhydroxid in Abwesenheit von überschüssigem Alkali- oder freien Hydroxylionen. Die Menge des Suspensionsmittels variiert zwischen 0,01-5 Gewichts-% (bezogen auf das Hydrogel) an wasserunlöslichen, gallertartigen Metallhydroxiden.

Das Suspensionsmittel wird vorzugsweise in situ hergestellt, indem man eine vorgeschriebene Menge an wässriger Base (normalerweise 1-n Natronlauge) zur wässrigen Lösung des Metallsalzes (wie z.B. Magnesium, Aluminium, Nickel, etc.) hinzufügt. Allgemein anwendbar sind Magnesiumchlorid, Magnesiumsulfat und Aluminiumsulfat, oder irgendeine andere Quelle, die Magnesium⁺⁺ oder Aluminium⁺⁺⁺ - ionen hergeben.

Die Monomere in diesem Verfahren sind normale Handelsprodukte, wie im Falle der anorganischen Salze für die Herstellung der Metallhydroxide als Suspensionsmittel.

Der Quellungsgrad (DS) in Wasser wird bestimmt, indem man eine bestimmte Gewichtsmenge von Perlen bis zum Eintreten eines Gleichgewichtes quellen lässt; man wiegt die gequollenen und die getrockneten Perlen.

$$\text{Quellungsgrad DS} = \frac{\text{Gewicht der gequollenen Substanz} - \text{Gewicht der trockenen Substanz}}{\text{Gewicht der trockenen Substanz}} \times 100$$

Die Durchschnittsgrösse der Teilchen (M.P.S.) wird als die Zahl in Millimeter angegeben, bei der die Verteilungskurve der Teilchengrösse, erhalten durch Sieben der Gesamtmenge von Kügelchen durch eine Reihe von Sieben mit Maschengrössen von 8-50 mesh, die 50%-Linie durchschneidet.

Die folgenden Beispiele werden nur zum Zweck der Veranschaulichung angeführt und geben keineswegs eine Begrenzung des Umfanges der vorliegenden Erfindung an.

Beispiel 1

Ein glattwandiger 1000 ml Kunststoffkolben wird mit einem Rückflussskühler, Stickstoffeinleittröhrchen, Thermometer, welches mit einem Wärmeregler verbunden ist, einem Trenngitter und einem ankerähnlichen Rührer, der durch einen regulierbaren Motor angetrieben wird, versehen. Ein langsamer Stickstoffstrom wird während der ganzen Reaktion durchgeleitet.

In den Kolben werden 360 g einer 20% (Gewichtsprozent) wässrigen Natriumchloridlösung und 23,0 g festes Magnesiumchlorid-Hexahydrat vorgelegt. Die Lösung wird langsam bei schnellem Rühren auf 80° erhitzt. Zu dieser Lösung werden tropfenweise 123 ml (0.123 Mol) einer 1-n Natronlauge hinzugegeben, wobei ein feiner, gallertartiger Niederschlag von Magnesiumhydroxid im Reaktionskolben anfällt.

Nachdem die Gesamtmenge an Natronlauge hinzugefügt worden ist, wird die Rührgeschwindigkeit auf 150 Umdrehungen/Min reduziert und ein Gemisch aus dem Monomer (A) und Macromer (B), worin 0,2 g tert.-Butylperoctat als Initialkatalysator für die Herstellung freier Radikale gelöst wird, hinzugefügt. (Das Gemisch aus dem Monomeren und Macromeren wird hergestellt, indem man 60 g (ca. 0,024 Mol) eines Polytetramethylenoxid-glykols (Durchschnittsmolekulargewicht 2000) endständig mit Isophorondiisocyanat versehen, in 140 g (1.08 Mol) 2-Hydroxyäthylmethacrylat (HEMA) gelöst werden und 72 Stunden lang bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht.

Nach Ablauf dieser Reaktionszeit wird das Verschwinden der endständigen Isocyanatgruppen durch das

Verschwinden der charakteristischen Infrarot-Spektral-Banden bei 2270 cm^{-1} (charakteristisch für die Isocyanatgruppe) nachgewiesen).

Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff bei 150 Umdrehungen/Min. 3 Stunden lang bei 80° gerührt. Anschliessend wird die Temperatur für 1 Stunde auf 100° erhöht, auf Raumtemperatur abgekühlt und anschliessend werden 10 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, um das Magnesiumhydroxid als Suspensionsmittel zu lösen. Das Reaktionsgemisch wird durch ein sehr feinwandiges Tuch (Käseaufbereitungstuch) filtriert und die dann isolierten Perlen werden mit 2000 ml Wasser gewaschen und über Nacht in 500 ml Aethanol eingetaucht, um verbliebene Monomere zu entfernen. Die erhaltenen Perlen werden durch einen aus Polyestertuch hergestellten Sack filtriert. Der zugenähte Sack wird mit dem Inhalt in einem Wäschetrockner getrocknet. Man erhält einheitliche, kugelförmige Perlen in einer Ausbeute von 193 g (96.5 % d. Th.) mit einem Durchschnittsdurchmesser von $1.02 \pm 0,3\text{ mm}$, die einen Quellungsgrad in Wasser von 37% (DS_{H_2O}) aufweisen.

Beispiele 2 bis 4

Dasselbe Verfahren wie in Beispiel 1 beschrieben wird angewendet, wobei jedoch das Verhältnis des Monomeren (A) zum Macromeren (B) verändert wird.

Beispiel	% HEMA (Gew.-%) (A)	% Macromer (B) (Gew.-%)	Durchschnitts- grösse (mm) der Perlen	DS _{H₂O} (Quellungs- grad)
2	90	10	0.48	51
1	70	30	1.02	37
3	60	40	1.19	24.3
4	40	60	2.05	15.0

Es scheint, dass bei gleichen Reaktionsbedingungen bei Zunahme der Menge an Macromeren (B) die Durchschnittsgrösse der Perlen auch zunimmt und der Quellungsgrad (DS_{H₂O}) abnimmt.

Beispiele 5 bis 13

Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie im Beispiel 1 beschrieben, jedoch mit verschiedenen Rührgeschwindigkeiten und unter Verwendung von verschiedenen Mischungen von HEMA und N-Vinylpyrrolidon (NVP) als Monomer (A) mit den Macromeren (B), erhält man Hydrogelperlen wie unten beschrieben:

Beispiel	Rührgeschwindigkeit HPN	%HEMA (A)	%NVP (A)	% Macromer (B)	Durchschnitts- grösse d. Perle (mm)	Quellungs- grad I
5	150	47,5	5	47,5	1.1	21
6	110	54	10	36	1.1	36
7	150	34	15	51	1.3	24
8	110	40	20	40	1.2	36
9	100	55	25	20	1.0	57
10	100	35	45	20	1.2	103
11	110	35	25	40	1.4	40
12	120	10	75	15	1.5	212
13	110	20	25	45	1.3	36

Ein Ansteigen der NVP-Menge im Hydrogel bewirkt ein Ansteigen des Quellungsgrades unter Beibehalten aller übrigen Polymerisationsbedingungen.

Auch wenn man die Zusammensetzungen der Beispiele 1, 6, 8 und 13 in Anordnung eines Dreiecks auf Millimeterpapier einträgt, wobei die einzelnen Koordinaten als %-NVP, %-HEMA und % Macromer eingetragen werden, so erhält man eine gerade Linie, die eine Zusammensetzung von gleichem Quellungsgrad angibt. Die gleiche Gruppe der Beispiele zeigt auch an, dass eine Zunahme an NVP-Gehalt auch ein Anwachsen der Durchschnittsgrösse der Perlen zur Folge hat.

Beispiele 14 bis 19

Unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie im Beispiel 1 beschrieben, jedoch unter Verwendung verschieden substituierter Macromeren (B), die von Polytetramethylenoxid-glykolen, die endständig mit Isophoron-diisocyanat (IPDI) abgesättigt sind, abgeleitet werden, so erhält man Hydrogel-Perlen folgender Eigenschaften:

Beispiel	% HEMA (Gew.-%) (A)	% NVP (Gew.-%) (A)	Macromer (B) Diöle endständig abgesättigt mit IPDI	Gewichts-%	Durchschnitts- grösse der Perlen (mm)	DS _{H₂O} (%)
14	36	10	Polypropylenoxid (MW: 1165)	54	2.5	20.2
15	55	-	Polypropylenoxid (MW: 1950) mit Aethoxy abgesättigt	45	3.1	31.8
16	60	-	Polyäthylenoxid (MW: 1570)	40	1.8	86.3
17	36	10	Pluronic L-64	54	3.5	85.6
13	60	-	Pluronic L-42	40	2.0	33.5
19	60	-	Polyäthylene adipat (MW 1900)	40	2.1	14.4

Pluronic: Polyäthoxyliertes Polypropylenoxid

L-64: MW 3490; PPO/PEO = 21/20 Einheiten

L-42: MW 2020; PPO/PEO = 30/40 Einheiten

Beispiel 20

Unter Verwendung des gleichen Arbeitsganges wie im Beispiel 1 beschrieben, werden 3,15 g (0.005 Mol) Aluminiumsulfat-hexadecahydrat anstelle des Magnesiumchlorid-hexahydrates und 31 ml (0.031 Mol) 1-n Natronlauge für die Herstellung von Aluminiumhydroxid als Suspensionsmittel verwendet.

Das Gemisch an Monomeren (A) und Macromeren (B) wird hergestellt, indem man 96 g Polytetramethylenoxyd-glykol (Durchschnittsmolekulargewicht ca. 2000), welches endständig mit Isophorondiisocyanat abgesättigt ist, in 64 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat und 40 g Acrylsäure löst und neutralisiert, und zwar jedes freie Hydroxylion vorher, bevor die Polymerisation beginnt.

Man erhält einheitliche kugelförmige Perlen, die einen Durchschnittsdurchmesser von $1.02 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ in einer Ausbeute von 180g (90% d.Th.) aufweisen. Der Quellungsgrad ist vom pH abhängig, wobei man bei einem pH 3 einen Quellungsgrad von 65.4 und bei einem pH 8 einen solchen von 75.8% erhält.

Beispiel 21

Unter Verwendung des gleichen Arbeitsganges wie im Beispiel 1 beschrieben, werden jedoch 0,2 g Azobisisobutyronitril anstelle von tert.-Butylperoktat als Initialkatalysator für die Peroxy-Katalyse verwendet.

Das verwendete Monomeren (A)- und Macromeren (B)-Gemisch wird hergestellt, indem man 84 g Polytetra-

methylenoxidglykol (Durchschnittsmolekulargewicht 2000), endständig abgesättigt mit Isophorondiisocyanat, in 56 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat und 60 g N-(2-Dimethylamino)-äthylmethacrylat löst.

Man erhält 193 g einheitliche kugelförmige Perlen (Ausbeute 96,5% d.Th.) mit einem Durchschnittsdurchmesser von $1.02 \pm 0,4$ mm. Der Quellungsgrad ist pH-abhängig, wobei man folgende Werte DS_{pH3} von 83.2 % und DS_{pH8} von 71.1 % erhält.

Beispiel 22

Verwendet man die im Beispiel 1 beschriebene Arbeitsweise, wobei man jedoch anstelle der 140 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat ein Gemisch aus 40 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat und 100 g 3-Hydroxypropylmethacrylat einsetzt, so erhält man einheitliche kugelförmige Perlen in einer Ausbeute von 193 g (96.5 % d.Th.) mit einem Durchschnittsdurchmesser von 1.02 ± 0.3 mm und einem Quellungsgrad in Wasser von DS_{H_2O} von 37.9 %.

Beispiel 23

In analoger Weise wie im Beispiel 1 beschrieben werden Hydrogelperlen hergestellt, indem man als Monomeren-Macromeren-Gemisch 24 g Polytetramethylenoxid-glykol (MW 2000), welches endständig mit Isophorondiisocyanat abgesättigt ist, in 42 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat, 54 g N-Vinyl-2-pyrrolidon und 80 g Methoxypolyäthylenglykolmethacrylat, welches im Durchschnitt 9 Acetoxyeinheiten enthält,

löst. Man erhält einheitliche runde Perlen mit einem Durchmesser von 0.72 mm und einem Quellungsgrad (DS_{H_2O}) von 272 %.

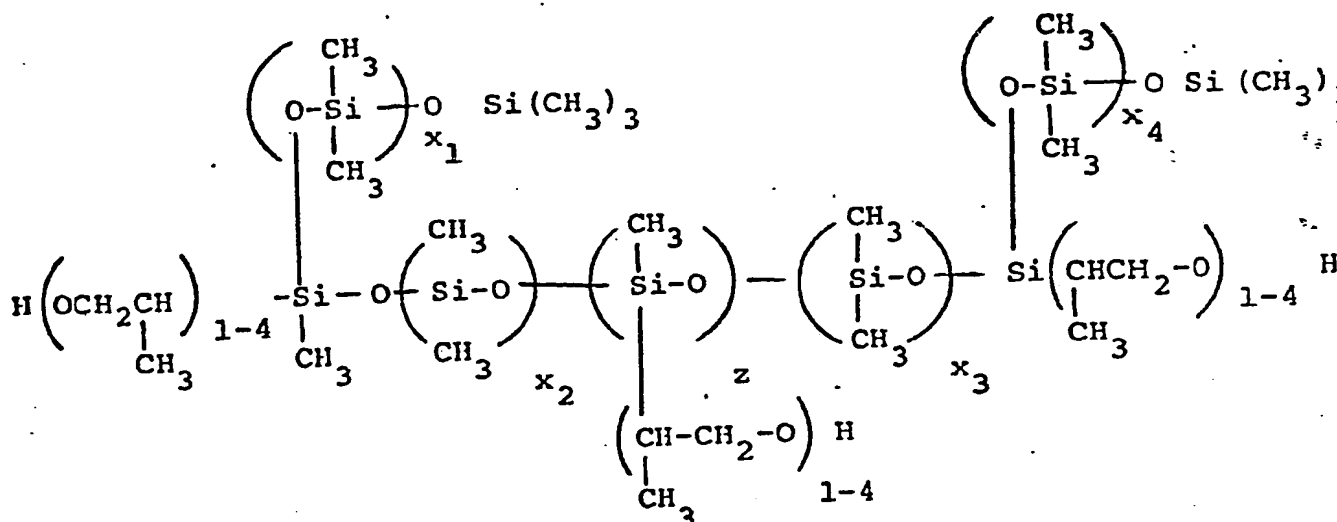
Beispiel 24

In analoger Weise wie im Beispiel 1 beschrieben, werden Hydrogelerlen hergestellt, indem man 33,3 g einer 60%-igen wässrigen Lösung von N-Methylolacrylamid mit 171 g eines Gemisches aus 40% Polytetramethylenoxidglykol (MW 2000), endständig abgesättigt mit 2 Molen Isophorondiisocyanat, und 60% 2-Hydroxyäthylmethacrylat und erhält 180 g (85 % d.Th.) einheitliche runde Perlen mit einem Durchmesser von 1.10 mm und einem Quellungsgrad (DS_{H_2O}) von 32 %.

Beispiel 25

Das allgemeine Verfahren wird wie unter Beispiel 1 beschrieben verwendet, wobei jedoch das Monomeren (A)-Macromeren (B)-Gemisch ersetzt worden ist.

Das hier verwendete Monomeren (A)-Macromeren (B)-Gemisch wird hergestellt, indem man 80 g eines Polysiloxanpolyols der Formel



$$x_1 + x_2 + x_3 + x_4 = 6-8$$

erhältlich von Dow Corning als Q 4-3557, endständig abgesättigt mit Isophorondiisocyanat in 89,2 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat und 30.8 g N-Vinylpyrrolidon, löst.

Man erhält 192 g (Ausbeute 96 % d.Th.) einheitliche, kugelförmige Perlen mit einem Durchschnittsdurchmesser von 1.02 ± 0.4 mm und einem Quellungsgrad DS_{H_2O} von 39.8 %.

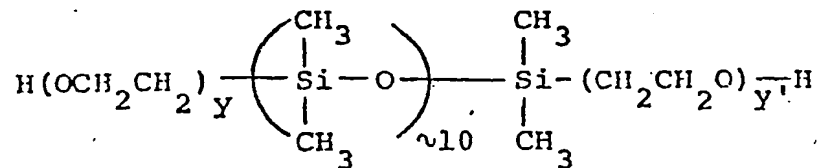
Beispiel 26

In analoger Weise wie im Beispiel 1 beschrieben werden 115 g Natriumchlorid in 310 g Wasser gemeinsam mit 25 g (0.247 Äquivalente) Magnesiumchloridhexahydrat gelöst.

Es bildet sich ein feiner, gallertartiger

Niederschlag von Magnesiumhydroxid bei Zugabe von 123 ml 1-n Natronlauge unter starkem Rühren.

Das Monomeren (A)-Macromeren (B)-Gemisch, welches in diesem Beispiel verwendet wird, wird hergestellt, indem man 107,5 g Polydimethylsiloxandiol der Formel



$$y + y' = 26$$

erhältlich von Dow Corning als Q 4-3667, endständig abgesättigt mit Isophorondiisocyanat, in 107.5 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat löst.

Es werden einheitliche, kugelförmige Perlen (200 g, 93% d.Th.) erhalten, die einen Durchschnittsdurchmesser von 1.66 ± 0.5 mm und einen Quellungsgrad $\text{DS}_{\text{H}_2\text{O}}$ von 28.1 % aufweisen.

Beispiele 27 bis 31

In analoger Weise wie im Beispiel 1 beschrieben werden unter Verwendung derselben Reaktionsteilnehmer mit Ausnahme der Metallhydroxide als Suspensionsmittel folgende Hydrogele hergestellt:

Beispiel	Metallsalz g	1-n NaOH ml	Hydrogel Ausbeute in g	Durchschnitts- durchmesser mm	DS _{H₂O} (%)
1	Magnesium- chlorid · 6H ₂ O 23	123	193	1.02	37
27	Zirkonium- sulfat · 4H ₂ O 11	123	194	0.94	35.5
28	Nickel- chlorid · 6H ₂ O 14.7	123	198	1.00	36
29	Eisen- chlorid 6.6	123	192	0.97	36.3
30	Aluminium- sulfat · 16H ₂ O 13.2	123	192	0.98	36
31	Chrom- chlorid · 6H ₂ O 10.9	123	195	0.96	35.8

Um die Hydrolyse von 2-Hydroxyäthylmethacrylat und anderer ähnlicher Acrylsäureester als Monomere möglichst herabzusetzen, ist es wünschenswert, die Suspensionspolymerisation in einem möglichst neutralen pH (zumindest in der Nähe des neutralen Bereiches) auszuführen, indem man nicht mehr Alkalilauge verwendet als für die Herstellung und Ausfällung des Metallhydroxids oder Metallhydroxidsalzes notwendig ist.

In Beispiel 1 mit Magnesiumchlorid wird ca. die Hälfte der stöchiometrischen Menge der benötigten Natronlauge verwendet, um einen Niederschlag an Magnesiumhydroxid zu erhalten, der formal auch als Magnesiumhydroxychlorid bezeichnet werden kann. Der pH bei Ausführung der Suspensionspolymerisation beträgt 7.8 .

Beispiel 31 a

Aluminiumionen können auch verwendet werden, um unmittelbar Hydrogelerlen herzustellen. Im Beispiel 30 wurde die stöchiometrische Menge verwendet, um Aluminiumhydroxid als Suspensionsmittel herzustellen.

Beispiel 30 wird wiederholt, jedoch werden nur 90 % der stöchiometrischen (Äquivalenten) Menge an Alkalilauge (Natronlauge, 0,112 Äquivalent) verwendet, um mit dem Aluminiumsulfat-Hexadecahydrat (0,123 Äquivalent) das Aluminiumhydroxysulfat als Suspensionsmittel herzustellen. Der pH-Wert beträgt 7. Man erhält runde Perlen mit einem Durchschnittsdurchmesser von 1 mm in guter Ausbeute.

Verwendet man in einem anderen Versuch 5 % Ueberschuss (stöchiometrisch gemessen) an Natronlauge, um Alu-

miniumhydroxid als Niederschlag auszufällen, so stellt sich bei der Polymerisation in Suspension ein pH-Wert von 10.5 ein, entschieden zu alkalisch, so dass das Risiko der Esterverseifung des Monomeren als Nebenreaktion auftritt.

Beispiel 32

Ersetzt man die im Beispiel 1 und in den Beispielen 27-31 verwendeten wasserunlöslichen, gallertartigen, stark wasserbindenden anorganischen Hydroxide durch verschiedene, fein verteilte anorganische Produkte, wie z.B. Calciumphosphat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumphosphat oder Calciumoxalat, so findet die Polymerisation durchaus statt, doch ballt sich das erhaltene Produkt in grossen Klumpen zusammen. Man erhält keine einheitlichen, kugelförmigen Hydrogelerlen. Die nun folgenden Beispiele zeigen, dass man im Normalfall bei Verwendung von allgemein üblichen polymeren Suspensionsmitteln keine Hydrogelerlen erhält.

Beispiel 33

Das Verfahren wie in Beispiel 1 beschrieben wird bei geringer Aenderung wiederholt. Anstelle des Magnesiumhydroxids verwendet man Polyvinylpyrrolidon (PVP-K 90 der GAF-Corporation) und löst dieses in einer Konzentration von 0.08 %, bezogen auf das Gewicht des Monomer-Macromer-Gemisches in der wässrigen Phase.

Die Polymerisation erfolgt zu 100 %, aber es entstehen ungleichmässige Granulate anstelle von runden, gleichmässig geformten Perlen, wobei sich eine erhebliche

Menge des koagulierten Materials am Rührerschaft und an der Wand des Reaktionsgefässes ansammelt.

Beispiel 34

Das Verfahren wird wie im Beispiel 1 beschrieben wiederholt, jedoch verwendet man anstelle von Magnesiumhydroxid Hydroxyäthylcellulose (HEC QP 32000, Union Carbide), welches in einer Konzentration von 0,01 % , bezogen auf das Gewicht des Monomer-Macromer-Gemisches, in der wässrigen Phase gelöst wird. Die Polymerisation erfolgt, wobei die Umsetzung im wesentlichen stattfindet. 68 % an Perlen mit einem Durchmesser von $< 0,4$ mm erhält man. Das Herabsetzen der Rührgeschwindigkeit bzw. das Herabsetzen der Dispersionsmenge führt nicht zu grösseren, runden Perlen. Es entstehen grosse Zusammenballungen in Trauben und Granulaten.

Beispiele 35 bis 41

Das Verfahren wird wie im Beispiel 1 wiederholt. Man verwendet zur Herstellung von Hydrogelerlen aus einem Monomer (A)-Macromer (B)-Gemisch eine Lösung von 24 g Polytetramethylenoxidglykol des Molekulargewichts 2000, endständig mit Isophorondiisocyanat abgesättigt, in 42 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat, 54 g N-Vinyl-2-pyrrolidon und 80 g einer der unten aufgezählten wasserunlöslichen Comonomeren.

Beispiel	Comonomere	%	Perlengrösse mm	DS _{H₂O} %
35	Aethylacrylat	90	0.90	63
36	2-Aethylhexylacrylat	95	0.86	32
37	Aethylmethacrylat	91.5	0.92	61
38	Methylmethacrylat	93	0.52	60
39	Methylacrylat	95	0.78	83
40	Octadecylmethacrylat	95	0.50	41
41	Diocetylfumarat	95	0.85	32

Die Umsetzungen verlaufen alle glatt und ergeben Perlen mit einem Quellungsgrad und Durchmesser, die als Durchschnittswerte zu bezeichnen sind.

Beispiel 42 bis 46

Das Verfahren wird wie im Beispiel 1 beschrieben ausgeführt, wobei man jedoch ein anderes Salz anstelle von Natriumchlorid für die Polymerisation im wässrigen Medium verwendet. Die Wirkung der Salze auf die durchschnittliche Grösse der Perlen und der Quellungsgrad in Wasser können aus der unten stehenden Tabelle entnommen werden.

Beispiel	Salz	Wässrige Lösung %	Mittlere Durch- schnittsgrösse mm	DS _{H₂O}
42	Natriumsulfat	10	0.65	35
43	Magnesiumsulfat	10	1.00	47
44	Kaliumsulfat	10	0.88	36
45	Kaliumchlorid	10	0.75	36
46	Natriumchlorid	10	0.68	32

Einheitliche, kugelförmige Hydrogelerperlen werden in jedem Fall erhalten (Ausbeuten: 96 - 97% d.Th.)

Beispiele 47 bis 49

Das Verfahren wird wie im Beispiel 1 beschrieben ausgeführt, wobei man jedoch verschiedene Konzentrationen Natriumchlorid im wässrigen Polymerisationsmedium verwendet. Die Wirkung auf die Ausbeute, mittlere Durchschnittsgrösse der Perlen und der Quellungsgrad sind unten angegeben.

Beispiel	% Natriumchlorid in wässrigem Medium	Mittlere Durchschnittsgrösse mm	Quellungsgrad in Wasser %	Ausbeute %
47	5	1.00	31.5	95
46	10	0.68	32.0	96
48	15	0.99	37.9	97
49	20	1.00	37.8	97

Beispiele, in denen als Vernetzungsmittel niedermolekulare Verbindungen verwendet werden.

Die Beispiele 50 und 51 beschreiben die Herstellung von Hydrogelen, wobei im allgemeinen das im Beispiel 1 beschriebene Verfahren mit dem gegenwärtigen Monomeren (A)-Macromeren (B)-Gemisch verwendet wird, welches durch eine herkömmliche Hydrogelverbindung, nämlich durch ein Monomeres, wie z.B. 2-Hydroxyäthylmethacrylat substituiert, welches durch ein monomeres Vernetzungsmittel, wie z.B. Divinylbenzol oder Äthylen-bis-methacrylat vernetzt ist.

In den folgenden Beispielen 50 und 51 ist kein Macromeres (B) anwesend. Hydrogelprodukte werden erhalten, jedoch sind sie in jedem Fall in ihrer Grösse als uneinheitlich und klein zu bezeichnen.

Beispiel 50

Das im Beispiel 1 beschriebene Verfahren wird im allgemeinen beibehalten. Das hierbei verwendete monomere Gemisch besteht aus 199,4 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat, 2 g Divinylbenzol und 0,2 g tert.-Butylperoxypivalat als Initialkatalysator. Die Polymerisation wird bei 70° 35 Stunden, bei einer Rührgeschwindigkeit von 100 Umdrehungen/Min. ausgeführt. Die Temperatur wird 1 Stunde auf 100° erhöht.

Es entstehen kleine, uneinheitliche Perlen in einer Ausbeute von 190,8 g (95 % d.Th.) mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $0,48 \pm 0,2$ mm und einem Quellungsgrad von 78% in Wasser.

Beispiel 51

Das Verfahren wird wie im Beispiel 1 beschrieben ausgeführt. Das hierbei verwendete monomere Gemisch besteht aus 199,7 g 2-Hydroxyäthylmethacrylat, 2 g Äthylen-bis-methacrylat und 0,2 g tert.-Butylperoxypivalat und 0,1 g tert.-Butylperooctat als Initialkatalysator. Die Polymerisation wird bei 65° eine Stunde, bei 85° 2 Stunden und schliesslich bei 100° 1 Stunde und einer Rührgeschwindigkeit von 100 Umdrehungen/Min. ausgeführt. Es entstehen kleine, uneinheitliche Perlen in einer Aus-

beute von 195,3 g (97% d.Th.) mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0.62 ± 0.2 mm und einem Quellungsgrad von 79% in Wasser.

Das folgende Beispiel ergibt, dass die Kombination eines Hydroxy-substituierten Monomeren, wie z.B. 2-Hydroxyäthylmethacrylat (HEMA) mit einem gallertartigen Hydroxid, wie z.B. Magnesiumhydroxid, und einem macromeren Vernetzungsmittel erforderlich ist, um runde Perlen herzustellen.

Beispiel 52 (a bis c)

Ein glattwandiger 1000 ml Kunststoffkolben wird mit einem Rückflusskühler, Stickstoffeinleittröhrchen, Thermometer, welches mit einem Temperaturregler verbunden ist, einem Trenngitter und einem ankerähnlichen Rührer, der durch einen regulierbaren Motor angetrieben wird, versehen.

In den Kolben werden 180 ml einer 20%-igen wässrigen Natriumchloridlösung und 12,5 g Magnesiumchlorid-Hexahydrate vorgelegt. Die Lösung wird langsam auf 85° erwärmt, und 62 ml einer 1-n Natronlauge unter starkem Rühren tropfenweise hinzugegeben. Ein langsamer Stickstoffstrom fließt durch den Kolben. Nach Zugabe der Gesamtmenge an Natronlauge wird die Rührgeschwindigkeit auf 150 Umdrehungen/Min. reduziert und 100 g eines vollständig umgesetzten Gemisches, bestehend aus 20 Gewichts-% eines Poly-n-butylenoxidglykols (MW 2000), welches mit 2 Molen Isophorondiisocyanat umgesetzt worden ist, und dann endständig mit 2 Molen 4-Hydroxybutylvinyläther abgesättigt und aus 80 Gewichts-% eines monomeren Gemisches, wie

in der Tabelle angegeben, in welchem 0,065 g tert.-Butylperoctoat als Initialkatalysator gelöst worden sind, hinzugefügt. Drei Stunden lang wird die Temperatur auf 85° gehalten, wobei man konstant mit 150 Umdrehungen/Min. unter einer Stickstoffatmosphäre rührt. Nach 3 Stunden wird die Temperatur auf 100° 1 Stunde lang erhöht, wobei nach Ablauf dieser Zeit der Kolben auf Zimmertemperatur abgekühlt wird. Zum Reaktionsgemisch werden 5 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, um das Magnesiumhydroxid zu lösen. Der Inhalt des Kolbens wird durch ein feinmaschiges Käse-reituch filtriert, mit 2 l Wasser gewaschen und über Nacht in 500 ml Aethanol eingetaucht, um verbliebene Monomere zu entfernen. Die Perlen werden durch Filtration mit einem aus Polyestertuch hergestellten Sack, der zugenäht wird, abgetrennt und der Sack in einem Wäschetrockner getrocknet.

Beispiel	HEMA %	MMA %	NVP %	Macromer %	Ausbeute %	Mittl. Durch- schnittsgrösse der Perlen mm	DS _{H₂O} %
a	40	-	40	20	72	0.62	304
b	-	40	40	20	-	-	-
c	10	30	40	20	79	0.92	169

Nur die Beispiele a) und c) ergeben Perlen; Beispiel b) führt zu einer Zusammenballung.

HEMA: 2-Hydroxyäthylmethacrylat

MMA : Methylmethacrylat

NVP : N-Vinyl-2-pyrrolidon

Als Macromeres verwendet man einen endständigen Vinyläther-Macromeren.

Beispiel 53

Ein glattwandiger 1000 ml Kunststoffkolben wird mit einem Rückflussskühler, Stickstoffeinleitrohrchen, Thermometer, welches mit einem Temperaturregler versehen ist, einem Trenngitter und einem ankerähnlichen Rührer, der durch einen regulierbaren Motor angetrieben wird, versehen.

In den Kolben werden 360 g einer 20%-igen wässrigen Natriumchloridlösung und 13,2 g Aluminiumsulfat-Hexadecahydrat vorgelegt. Die Lösung wird langsam auf 80° erwärmt und 160 ml 1-n Natronlauge werden unter starkem Rühren tropfenweise zugefügt. Ein langsamer Stickstofffluss wird im Kolben aufrechterhalten. Nach Zugabe der gesamten Natronlauge wird die Rührgeschwindigkeit auf 150 Umdrehungen/Min. herabgesetzt und 196 g eines vollständig umgesetzten Gemisches, bestehend aus 29,4 % Poly-n-butylenoxid (MW 2000), welches mit 2 Molen Isophorondiisocyanat endständig abgesättigt ist, 68,6 % 2-Hydroxyäthylmethacrylat, 2 % Natriumstyrolsulfonat, dem 2 g Wasser und 0,2 g tert.-Butylperoctat als Initialkatalysator beigegeben wurden, hinzugefügt. Drei Stunden lang wird die Temperatur auf 80° gehalten, wobei man konstant mit 150 Umdrehungen/Min. unter einem Stickstoffmantel rührt. Nach 3 Stunden wird die Temperatur 1 Stunde lang auf 100° erhöht und anschliessend der Kolben auf Zimmertemperatur abgekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch werden 10 ml konz. Salzsäure hinzugegeben, um das Aluminiumhydroxid zu lösen. Der Inhalt des Kolbens wird wie oben beschrieben durch ein Käseereituch (feinmaschig) filtriert, mit 2 l Wasser gewaschen und über Nacht in 500 ml Äthanol eingeweicht, um die restlichen Monomeren zu extra-

hieren. Wie in den vorangegangenen Beispielen beschrieben werden die Perlen filtriert und getrocknet. Man erhält 180 g einheitliche, runde Perlen mit einem Durchschnittsdurchmesser von 0.85 mm. Der Quellungsgrad ist pH-abhängig und beträgt bei pH 1 ($DS_{pH\ 1}$) 30.7 % und bei pH 8 51.1 %.

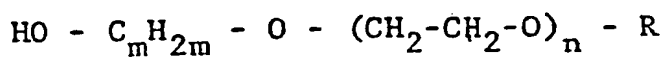
Patentansprüche

1. Ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von im wesentlichen einheitlichen, kugelförmigen Perlen bis zu einer Grösse von 5 mm Durchmesser, bestehend aus einem vernetzten, wasserunlöslichen Hydrogel, welches durch Polymerisation in Suspension aus (A) 95-30 Gewichts-% des Hydrogels aus einem wasserlöslichen, monoolefinischen Monomeren oder einem Gemisch dieser wasserlöslichen Monomeren und aus 0-70 Gewichts-%, bezogen auf die Totalmenge der Monomeren, aus wasserunlöslichen Monomeren, mit dem Vorbehalt, dass das endgültige Hydrogel nicht mehr als 60 Gewichts-% der wasserunlöslichen monomeren Verbindung enthält, mit (B) 5 bis 70 Gewichts-% des Hydrogels eines polyolefinischen, vernetzenden Mittels, in Gegenwart eines Polymerisationsanregers in einer konzentrierten, wässrigen anorganischen Salzlösung, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbesserung darin besteht, dass man die Polymerisation in Suspension mit einem mono-olefinischen Monomeren ausführt, welches mindestens 5 Gewichts-% des Gesamtmonomeren eines Hydroxy-substituierten hydrophilen Vinylmonomeren enthält, wobei man als Vernetzungsmittel ein polyolefinisches Macromer mit einem Molekulargewicht von 400-8000 und als Suspensionsmittel 0,01 - 5 Gewichts-% basierend auf das Hydrogel, von wasserunlöslichen, gallertartigen, stark wasserbindenden, anorganischen Metallhydroxiden oder Metallhydroxidsalzen in Abwesenheit von überschüssigem Alkali oder freien Hydroxylionen verwendet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserlösliches Monomere eine monoolefinische, monocyclische, azacyclische Verbindung verwendet.

3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserlösliches Monomere einen Hydroxyalkylester der Acryl- oder Methacrylsäure verwendet, in welchem der Alkylrest 2-4 Kohlenstoffatome enthält.

4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserlösliches Monomere Acrylsäure oder Methacrylsäureester, die sich von einem Alkohol der Formel



worin R Wasserstoff oder Methyl bedeutet, m eine ganze Zahl von 2-5 und n eine Zahl von 1-20 bedeuten, ableiten, verwendet.

5. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserlösliches Monomere ein N-substituiertes Amid oder Imid der Acryl- oder Methacrylsäure, worin der N-Substituent eine Hydroxyalkylgruppe mit 2-4 C-Atomen im Alkylrest bedeutet, verwendet.

6. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserlösliches Monomere Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Hydroxyäthyl- oder 2- oder 3-Hydroxypropylacrylat oder -methacrylat, 2,3-Dihydroxypropylacrylat, 2,3-Dihydroxypropylmethacrylat, N-Vinyl- oder tert.-Amino-methacrylamid verwendet.

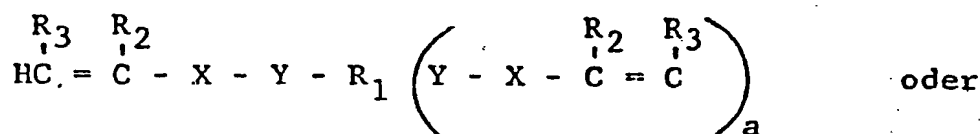
7. Verfahren nach Ansprüchen 1, 2 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserlösliches Monomere 2-Hydroxyäthylmethacrylat oder N-Vinyl-2-pyrrolidon verwendet.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserunlösliches Monomere einen Vinylester einer Carbonsäure mit 2-7 C-Atomen verwendet.

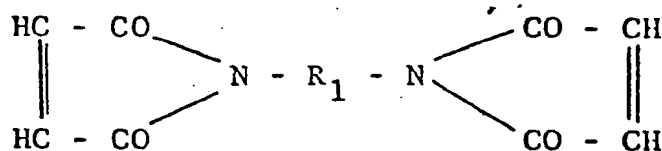
9. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserunlösliches Monomere einen Vinylalkyläther, worin der Alkylrest 1-5 C-Atome aufweist, verwendet.

10. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserunlösliches Monomere Acrylnitrat oder Styrol verwendet.

11. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als macromere Verbindungen B_1 oder B_2 der Formeln



B_1

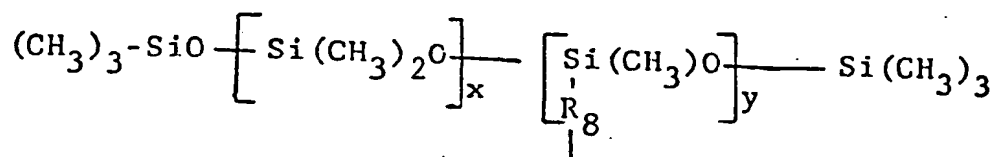


B_2

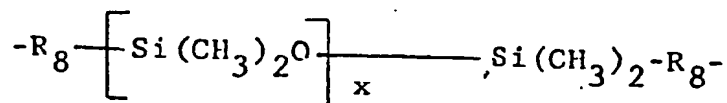
worin a 1 oder 2 bedeutet und R_1 eine Polykondensatkette mit einem Molekulargewicht von ungefähr 200 bis 8000 bedeutet, die Kohlenwasserstoffreste Aether-, Ester-, Amid-, Urethan- oder Harnstoffreste gebunden enthält, R_2 ist Wasserstoff, Methyl oder $-CH_2COOR_4$, worin R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis zu 10 C-Atomen bedeutet, R_3 ist Wasserstoff oder $-COOR_4$ mit der Bedingung, dass mindestens einer der Reste R_2 oder R_3 Wasserstoff ist, X ist Oxo, $-COO-$ oder $-CONR_5-$, worin R_5 Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen ist und Y eine direkte Bindung oder den Rest $-R_6-Z_1-CO-NH-R_7-NH-CO-Z_2-$ bedeutet, worin R_6 an X gebunden ist und einen verzweigten oder geradketigen Alkylenrest mit bis zu 7 C-Atomen bedeutet, Z_1 und Z_2 ist Oxo oder $-NR_5$; Z_2 ist Z_1 oder ein Schwefelatom und R_7 ist der zweiwertige Rest eines aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Diisocyanats mit der Bedingung, dass, wenn X Oxo bedeutet, Y keine direkte Bindung ist und R_2 und R_3 Wasserstoff bedeuten, verwendet.

12. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Macromer, in welchem R_1 eine Polyäthylenoxid-, Polypropylenoxid-, Polytetramethylenoxidkette mit einem Molekulargewicht von ungefähr 600 bis ungefähr 4000 bedeutet, oder worin R_1 eine durch Kondensation einer aliphatischen oder carbocyclischen, aromatischen Dicarbonsäure oder eines Diisocyanats mit einem aliphatischen Diol oder Diamin enthaltende Kette bedeutet, verwendet.

13. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Macromer, in welchem R_1 eine Polysiloxankette der Formeln



oder



worin R_8 eine gerade oder verzweigte Alkylenkette mit 1-7 C-Atomen oder eine $-(\text{CH}_2\underset{\text{R}_9}{\underset{|}{\text{CHO}}})_n-$ Gruppe, worin n 1

bis 20 ist, R_9 Wasserstoff oder Methyl ist, bedeutet, und X eine Zahl von 3 bis 120 und Y 2 oder 3 bedeuten, verwendet.

14. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Macromeres ein Polytetramethylenoxidglykol mit einem Mol-Gewicht von ca. 600 bis ca. 4000, endabgesättigt mit 2,4-Toluoldiisocyanat oder Isophorondiisocyanat und mit 2 Mol eines Hydroxyacrylates oder -methacrylates mit 2-4 C-Atomen im Alkylrest umgesetzt, verwendet.

15. Verfahren nach Patentansprüchen 1, 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man als Macromeres ein Polytetramethylenoxidglykol mit einem Mol-Gewicht von ca. 1500 bis ca. 3000, endabgesättigt mit 2,4-Toluoldiisocyanat und umgesetzt mit ca. 2 Mol 2-Hydroxyäthylmethacrylat, verwendet.

16. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Suspensionsmittel ein wasserunlösliches, gallertartiges Metallhydroxid oder Metallhydroxidsalz des Magnesiums, Aluminiums, Zirkoniums, Eisens, Nickels, Chroms, Zinks, Bleis, Calciums, Cobalts, Kupfers,

Zinks, Galliums, Mangans, Strontiums, Bariums, Urans, Titans, Lanthans, Thors oder Cers verwendet.

17. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 16, dadurch gekennzeichnet, dass man als Suspensionsmittel Magnesiumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxysalz oder Aluminiumhydroxysalz verwendet.

18. Verfahren nach Patentansprüchen 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass man als freie Radikale bildende Katalysatoren Peroxy- oder Alkylradikale abgebende Katalysatoren verwendet.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0000507

Nummer der Anmeldung
EP 78 10 0375

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	<u>FR - A - 2 276 063</u> (CIBA-GEIGY) --		C 08 F 220/28 C 08 F 291/00 A 61 K 9/00
DA	<u>US - A - 2 801 992</u> (H.M. HUTCHINSON u.a.) ----		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			C 08 F 220/10 C 08 F 220/12 C 08 F 220/28 C 08 F 291/00 C 08 F 283/06
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschrittliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: In der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	26-09-1978	CAUWENBERG	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.